

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Basel

(Vorsteher: Prof. Dr. med. A. Werthemann)

Arbeit unter Leitung von Prof. Dr. med. S. Scheidegger

BRONCHIALE LYMPHOGRANULOMATOSE

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

ULRICH zur GILGEN

von Luzern

1966



Juris Druck + Verlag Zürich

1967

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Basel

(Vorsteher: Prof. Dr. med. A. Werthemann)

Arbeit unter Leitung von Prof. Dr. med. S. Scheidegger

BRONCHIALE LYMPHOGRANULOMATOSE

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

ULRICH zur GILGEN

von Luzern



Juris Druck + Verlag Zurich

1967



Von der Medizinischen Fakultät der Universität Basel
auf Antrag von Prof. S. Scheidegger genehmigt.

Tag der Promotion 5. Mai 1966

Die Lymphogranulomatose kann verschiedene Organsysteme befallen, nicht selten vor allem die Lungen. Im Verlauf einer generalisierten Hodgkin'schen Erkrankung erweisen sich die Lungen als fast regelmäßig befallen. *Versé* gibt an, daß beim Lymphogranulom in ca. 10 % der Fälle die ersten Symptome auf eine Lungenerkrankung hinweisen. Allgemein wird angegeben, daß bei der Lymphogranulomatose in etwa einem Drittel aller Erkrankungen die Lunge mitbeteiligt sei.

Besonders eigenartig sind nun diejenigen Formen von Morbus Hodgkin, welche sich hauptsächlich im Bereich der Bronchien ausbreiten und dadurch eine besondere Veränderung der Bronchialwand zur Folge haben. Nach *Atkins* sollen in 14 % aller intrathorakalen Formen des Morbus Hodgkin derartige endobronchiale Ausbreitungstypen sich nachweisen lassen. Bei den immer häufiger durchgeführten bronchoskopischen Untersuchungen hat sich ergeben, daß Obstruktionssymptome nicht nur infolge einer Kompression der Luftwege von außen entstehen können, indem vergrößerte Lymphknoten des Mediastinum oder des Lungenhilus die Bronchialwege komprimieren, sondern es sind vielfach primäre endobronchiale Gewebswucherungen für die Verlegung anzuschuldigen. Dabei können teilweise die eigentlichen Lymphknotenschwellungen ganz zurücktreten.

Derartige endobronchiale Granulomatosen können zu Verwechslungen mit primären Bronchialkarzinomen führen. Es kann röntgenologisch und histologisch teilweise schwierig werden, diese, d. h. ein primäres Bronchialkarzinom und ein primäres Bronchiallymphogranulom, zu trennen.

EIGENE BEOBACHTUNG

K. H., 58jähriger Mann, Beamter (SN 900/65)

Anamnese und klinische Befunde

Der sonst immer gesunde Mann verspürte vor 17 Jahren neuralgiforme Schmerzen im rechten Vorderarm. Wegen gleichzeitigem passagerem Magenbrennen wurde eine röntgenologische Magenuntersuchung durchgeführt, welche einen Tumor im Thoraxbereich aufdeckte. Zur Abklärung wurde der Patient in die chirurgische Universitätsklinik Basel (damaliger Vorsteher Prof. Henschen) eingewiesen. Bei der Aufnahme fand sich in Tomogrammaufnahmen rechts neben dem Mediastinum knapp hinter dem Manubrium sterni eine weiche homogene Verschattung, welche nach lateral zu scharf begrenzt schien. Die Trachea erschien auf Höhe der oberen Thoraxapertur von rechts her leicht eingedellt und verdrängt. Um zu unterscheiden, ob ein Mediastinal- oder Lungentumor vorlag, versuchte man einen Pneumothorax anzulegen. Es gelang jedoch nicht. Der Patient wurde wiederum entlassen. Schon drei Wochen später wurde er mit einer Schwellung über der rechten Schlüsselbein-grube erneut eingewiesen. Bei der Untersuchung konnte man zwei kleinere, derbe, grobhöckerige Knoten abtasten, welche sich gegen die Unterlage als verschieblich erwiesen. Sonst waren keine Lymphknoten zu palpieren. Die Leber erwies sich nicht als vergrößert. Die Milz war nicht palpabel. Bei der Probeexzision der beiden Lymphknoten fanden sich entzündliche Prozesse in deren Umgebung. Der histologische Untersuchungsbericht der Probeexzision lautet (EN 4526/48): Klinische Angaben: Lungen-Tumor? supraklavikuläres Lymphom rechts, Metastasen?, aberrierende Struma? Makroskopischer Befund: Lymphknoten aus einem markigen Gewebe aufgebaut mit glatter Kapsel. Mikroskopischer Befund: Es liegt kein epithelialer Tumor vor. Das Lymphknotengewebe ist hyperplastisch. Es kommt zu auffallenden Wucherungen von retikulären Zellen, z. T. wie bei einer sogenannten tumorförmigen Retikulo-se. Sinus, Keimzentren und Grundgewebe sind nur sehr undeutlich zu erkennen. Der Entzündungsprozeß hat auf das umliegende Gewebe, vor allem auf die Lymphknotenkapsel und das umliegende Fettgewebe übergreifen. An mehreren Orten sind kleine deutliche granulomatöse Reaktionen festzustellen. Teilweise finden sich Retikulumwucherungen mit Riesenzellbildungen neben narbigen Umwandlungen. Die Retikulumzellen sind unterschiedlich groß. Teilweise finden sich Kernatypien und Elemente, welche an Tumorzellen erinnern. Riesenzellen, die dem Sternberg'schen Typ entsprechen, sind nicht selten. Plasmazellen und eosinophile Leukozyten sind überall eingelagert. Die retikuläre Wucherung und die Riesenzellbildungen vom Sternberg'schen Typus sprechen für Lymphogranulomatose. Die Kernatypien sind auffallend. Diese Reaktion weist auf eine gewisse Entdifferenzierung hin, so wie man sie bei den sogenannten tumorartigen Lymphogranulomatosen nachweisen kann. Die Diagnose lautete: Lymphogranulom des Lymphknotens mit teilweiser Umwandlung zur

sogenannten tumorförmigen Lymphogranulomatose. — Nach der Operation verschwanden die Armschmerzen. Der Mann wurde entlassen und ambulant bestrahlt. Ein Jahr später wurde im St. Claraspital in Basel ein Lymphknoten der linken Halsseite exziiert und wiederum wurde eine Röntgenbestrahlung durchgeführt.

Es wurde darauf der Mann während 14 Jahren ständig kontrolliert. Mehrfach wurden in dieser Zeit Bestrahlungen des rechten Thoraxbereichs, der rechten Axilla und des rechten Halsfeldes vorgenommen. In den letzten fünf Jahren seines Leidens kam es zu einem starken Juckreiz.

Vor zwei Jahren wurde der Mann in die medizinische Universitätsklinik Basel (damaliger Vorsteher Prof. Staub) eingewiesen. Grund zur Einweisung war eine Retentionspneumonie bei Stenose des rechten Lungenoberlappens im Anschluß an eine Grippe. Es wurde eine Zunahme des Hilusbefundes festgestellt bei einem Hypertonieherz mit Zeichen der Dekompensation. Erneute Bestrahlung. Inhalationen und allgemeine Therapie brachten nur subjektive Besserung. Nach einem Monat wurde der Patient entlassen, ohne daß sich die Befunde wesentlich gebessert hatten.

Anläßlich einer Röntgenkontrolle zeigte sich nach zwei Monaten ein inspiratorisches Mediastinalwandern nach rechts, weshalb man eine rechtsseitige Bronchusstenose vermutete. Es wurde auf der ORL-Klinik der Universität Basel (damaliger Vorsteher Prof. Lüscher) eine Bronchoskopie vorgenommen, die eine Einengung des rechten Oberlappenbronchus und dessen Verzweigung bestätigte. Die distale Hälfte der Trachea war säbelscheidenartig eingengt. Man fand Schleimhautreaktionen, jedoch keinen nachweisbaren endobronchialen Tumor. Erneut wurde bestrahlt. Vier Monate später wurden wieder innerhalb Wochenfrist zwei Bronchoskopien durchgeführt. Sie zeigten rechts ein extrem eingegengtes Oberlappenostium mit gedunsener Schleimhaut, dem Aspekt nach ein extramuraler infiltrativer Prozeß. Auf Höhe des Abganges des Mittellappens fand man tumorsuspekte, weiche, leicht blutende Granulationen, die nach unten zunahmen, so daß Mittel- und Unterlappenostium nur als feine Schlitzte erkennbar waren. Das endobronchiale Tumorgewebe wurde weitgehend abgetragen. Die erste histologische Untersuchung aus der Biopsie von rechtem Stamm- und Unterlappenbronchus (EN 18026/63) ergab folgendes: Klinische Fragestellung: Bronchialtumor, Karzinom? Makroskopisch lagen drei pfefferkorngroße und ein stecknadelgroßes, unregelmäßig gebautes Bröckel vor. Mikroskopischer Befund: Histologisch finden sich fast vollständig atrophische Gewebsbröckel. Sie werden von Entzündungszellen und Blutungen durchsetzt. An einer Stelle erkennt man an der Oberfläche ein schmales kubisches Epithel ohne Atypien. Im nekrotischen Bezirk finden sich stellenweise atypische Zellen mit sehr chromatinreichen Kernen. Wahrscheinlich handelt es sich hier um Tumorzellen. Da jedoch diese atypischen Zellen nur im nekrotischen Gebiet zu erkennen sind, läßt sich das Vorliegen von ortsständigen Gewebszellen, welche durch die Nekrose verändert wurden, nicht mit Sicherheit ausschließen. Auf Grund der vorliegenden nekrotischen Bröckel kann die Karzinomdiagnose nicht mit Sicherheit gestellt werden. Die Veränderungen

müssen jedoch als karzinomverdächtig bezeichnet werden. Diagnose: Nekrotische Massen mit Entzündungszellen und atypischen Zellenverbänden mit Verdacht auf Karzinom. —

Bei der zweiten Probeexzision (EN 18409/63) im gleichen Gebiet sah man bronchoskopisch eine pathologisch veränderte Bronchialschleimhaut mit polypoiden Schwellungen und daneben Abschnitte von eigentlich tumorösem Aspekt. Die klinische Fragestellung war gleich wie oben. Verdachtdiagnose auf Hodgkin, der Verlauf spreche jedoch eher für ein Karzinom. Makroskopisch lag folgendes Material vor: 1. mehrere bis reiskorngroße, zerfallene Bröckel. 2. zwei bis erbsengroße, unregelmäßig gebaute Bröckel. Die mikroskopische Untersuchung ergab: Die Beurteilung des vorliegenden Materials ist eine komplizierte. In einem der Bröckel findet sich ein respiratorisches Epithel des Bronchus, wobei man stellenweise noch einen Flimmerbesatz erkennen kann. Unter dem Epithel finden sich große, atypische Zellen, die an einen Tumor erinnern, wobei aber eigenartigerweise nirgends diese Zellen zu einem eigentlichen Verband sich anordnen. Daneben ist noch auffallend die sehr starke Eosinophilie und die herdförmige Fibrosierung. Das Bild, wie es hier vorliegt, ist nicht als gewöhnliches Karzinom zu bezeichnen. Die Vermehrung an Plasmazellen und vor allem an eosinophilen Zellen macht das Vorliegen eines Lymphogranuloms möglich, doch möchte man bemerken, daß die Zellstrukturen nicht so sind, daß man hier die Diagnose Hodgkin stellen könnte. Große Gebiete des vorliegenden Gewebes sind nekrotisch. Es kommt auch zur Nekrotisierung des Knorpels. Die mit 2. bezeichneten Bröckel sind gleichfalls stark in Nekrose begriffen. Sie sind teilweise dicht von Leukozyten durchsetzt. Auch hier findet man übrigens die schon erwähnte Eosinophilie. Diagnose: Stark in Zerfall begriffenes, dicht eosinophil zellig infiltriertes Granulationsgewebe mit Knorpelnekrosen und umschriebenen Zelltypen. — In einer zweiten Durchsicht der histologischen Präparate kam der Untersucher zur Überzeugung, daß kein eigentliches Karzinom, d. h. kein typisches Bronchialkarzinom vorliege. Er glaubt, daß man dieses Gewebe hier als sogenanntes Hodgkinsarkom auffassen könne, und er nimmt an, daß die Lymphogranulomatose auch hier in der Lunge zu diesen Umänderungen Anlaß gegeben habe. — Sekretaustriebe aus den betreffenden Bronchien ergaben leukozytäre Durchsetzung, einfache und gesteigerte Atypien sowie nacktkernige, tumorsuspekte Zellen. Man nahm an, daß ein maligner Tumor den rechten Haupt- und Stammbronchus sowie den rechten Oberlappenbronchus komprimiere und an verschiedenen Stellen sich endobronchial ausbreite.

Ein knappes halbes Jahr später wurde der Patient nach einer schweren Grippe mit extrem starker Dyspnoe wieder auf die medizinische Universitätsklinik eingewiesen. Dabei zeigten sich Beinoedeme, Tachyarrhythmie, Pulsdifferenz, expiratorische und inspiratorische Dyspnoe. Die rechte Pupille war größer als die linke. Eine weitere Bronchoskopie zeigte keine Hodgkingranulationen mehr, dagegen eine Abplattung der Trachea von außen und eine extreme Einengung des rechten Hauptbronchus gegen den Stammbronchus hin. Mittel- und Unterlappenostium waren dadurch stark verkleinert. Gleichzeitig

wurde eine linksseitige Rekurrensparese festgestellt. Man behandelte Retentionspneumonie, Herzinsuffizienz, Dyspnoe und absolute Arrhythmie. Erstmals wurden Zytostatika versucht. Sie zeigten eine zeitweise Besserung auch des Röntgenbefundes. Die zytostatische Behandlung wurde auch nach dem Austritt des Patienten weitergeführt.

Nach weiteren acht Monaten stellte man neues Tumorwachstum im rechten oberen Mediastinum fest und vermutete das gleiche im Retrosternalraum. Auch bestand ein hilusnahes Infiltrat im rechten Oberlappen. Der Mittellappen war atelektatisch. Die laufende Verschlechterung des Zustandes erforderte bald eine neue Spitalpflege in der 2. medizinischen Klinik des Bürgerspitals Basel (Vorsteher Prof. H. Ludwig). Bei der Aufnahme fand man einen kachektischen Mann mit anisokoren Pupillen wie früher, gesteigertem Würgerreflex, stinkendem Foetor ex ore, absoluter Arrhythmie und hepatojugulärem Reflux. Rechts basal am Thorax perkutierte man eine absolute Dämpfung. Die Auskultation ergab grobblasige Rasselgeräusche über beiden Lungen. Der Patient war orthopnoisch. Eine Thoraxaufnahme zeigte Atelektasen des rechten Mittel- und Oberlappens mit Pleuraerguß und Zwerchfellhochstand auf der gleichen Seite. Links fanden sich Infiltrate im Unterlappen. Unter der Therapie fühlte sich der Patient subjektiv besser, doch starb er nach fünf Monaten infolge einer akut aufgetretenen Hämophthoe.

Zu bemerken ist, daß während der ganzen Krankheit alle Untersuchungen auf Tuberkulose negativ ausfielen.

Die klinische Diagnose lautete: Morbus Hodgkin (Hilus re). Retentionspneumonie mit Abszeßbildung. Biventrikuläre Herzinsuffizienz.

Autopsie

Die zwei Tage nach dem Tod durchgeführte Autopsie (SN 900/65) ergab [Protokoll auszugsweise]:

Leiche eines mittelgroßen, asthenischen Mannes. Zeichen starker allgemeiner Abmagerung. Skleren weißlich, Pupillen mittelweit, isokor, Cornea getrübt. Hals und Thorax schlank, symmetrisch. Beidseits am Hals zeigt die Haut je drei cm lange Operationsnarben. Die Bauchdecken sind deutlich eingesunken.

Brustsitus: Die medialen Lungenränder berühren sich. In der rechten Pleurahöhle finden sich 1300 ml einer klaren, gelblich gefärbten Flüssigkeit, welche wenig weißliche, fädige Massen enthält. Die Pleura zeigt im Bereich des rechten Unterlappens breite, weißlichgraue, harte plattenartige Verwachsungen. Das Mediastinum wird von inhomogenen, weißlichen, teils harten, teils weichen Massen durchsetzt. In der Perikardhöhle finden sich 300 ml einer klar-gelblichen, mit gelblichen Fetzen durchsetzte Flüssigkeit. Das Epikard ist teilweise von den gleichen Massen überzogen. Im Perikard finden sich weißliche Massen von fester Konsistenz. Die rechte Zwerchfellkuppe ist gleichfalls von weißlichen Massen durchsetzt.

Herz: Das Herz entspricht in der Größe der Leichenfaust. Das ganze Herz ist schlaff. Vorhof und Kammer sind im linken Herzen mittelweit, rechts sehr weit. Die Herzklappen sind alle zart. Das Myokard ist braunrot gefärbt. In der linken Kammerhinterwand finden sich vereinzelte gelblichweiße Einlagerungen. Die Kranzgefäße sind mittelweit, vereinzelt springen gelbe Intimapolster ins Lumen vor.

Die Tonsillen sind klein und narbig. Die Halslymphknoten sind nicht vergrößert. Im mittleren Drittel der Trachea wird die Mukosa durch ein weißliches, teilweise hartes Gewebe ersetzt, das erhaben ist. Zum Teil sind die Trachealknorpel zerstört. Dieses weißliche Gewebe breitet sich über das Gebiet der Bifurkation hinaus und bricht in den rechten Hauptbronchus ein. Auch hier zeigt sich eine Zerstörung der Wandung und eine starke Einengung. Das Lumen ist durch weißliche, relativ derbe Massen verlegt. Die Knorpel sind hier bloßgelegt, die Mukosa ist teilweise zerstört und zeigt Ulcerationen. In beiden Bronchialverzweigungen finden sich reichlich grauweiße, z. T. blutig rote, zäh-schleimige Massen. Die Lungengefäße sind mittelweit und enthalten teilweise flüssiges Blut. Die rechte Lunge zeigt im Ober- und Mittellappen eine Infiltration. Große Gebiete sind von gelbgrauer Farbe und hart körnig. Im Unterlappen sind ebenfalls ausgedehnte Herde vorhanden, welche luftleer sind und eine mehr graue Farbe und etwas weichere Konsistenz aufweisen. Die linke Lunge zeigt im Oberlappen vereinzelt dichtere Herde und Einziehungen von ca. Kirschgröße. Am Schnitt ist das Lungengewebe von dunkelroter Farbe. Vereinzelt sind kirschgroße, dichte, graurote bis gelbe Einlagerungen vorhanden. Der gesamte Lungenhilus wird durch weißliche, teils derbe, teils weichere Massen eingenommen. Die Halsgefäße sind regelrecht angelegt. Die Brustorta weist vereinzelte gelbweiße Intimapolster auf.

Die Milz ist mittelgroß, aufgelockert und ohne Einlagerungen. Die Leber ist mittelgroß und von fester Konsistenz. Das Gewebe auf Schnitt ist braunrot und zeigt eine deutliche Läppchenzeichnung. Im unteren Ileum findet sich in der Mukosa ein kirschgroßer, weicher Knoten von gelber Farbe. Die Nieren zeigen narbige Einziehungen. Das Parenchym ist blutreich. Die Kapsel ist beidseits schwer abzulösen.

Mikroskopische Untersuchung

Leber: Die Leberzellbalken sind atrophisch. Man findet nur ganz geringgradige Verfettung, etwa von Sternzellen. Sonst ist das Leberparenchym nirgends wesentlich zellig infiltriert. —

Die Milz zeigt eine Lockerung der Pulpa und undeutliche Milzfollikel. Hier und da kommen feine Blutungen vor. Eine granulomatöse Entzündung fehlt. — Die Hypophyse zeigt eine deutliche Abgrenzung der beiden Lappen. In der Adenohypophyse sind reichlich eosinophile Elemente vorhanden. — Ein lumbaler Lymphknoten zeigt einen entzündlichen Reizzustand, wobei man im

Lymphknoten Riesenzellen findet neben Fibrosierung. Die Riesenzellen sind als retikuläre Riesenzellen zu bezeichnen. Daneben kommen vielfach Fibrosierungen vor. Die Kapsel des Lymphknotens ist verbreitert. Eine eigentliche Lymphogranulomatose ist hier nicht erkennbar. – Der rechte Hauptbronchus wird von einem Granulationsgewebe durchsetzt, nicht von Tumor. Es handelt sich dabei um ein Bild, das z. T. einem sogenannten Hodgkinsarkom entspricht, wobei sich vielfach reichlich große Zellen finden, die vielfach atypisch sind und nicht ohne weiteres als Element eines Lymphogranulomes bezeichnet werden können. Es liegen aber diese Zellen in einem sehr stark eosinophil granulierten Gewebe eingestreut, wobei man daneben auch Plasmazellen findet. Teilweise ist der Bauch wiederum ausgereifter, und es kommen dann Bildungen mit Retikulumzellwucherungen, eosinophilen Leukozyten und Riesenzellen vom Sternbergtypus vor. Eine zweite Stelle zeigt das gleiche Bild dieses Granulomes, wobei bemerkenswert ist, daß hier z. T. große Zellformen auftreten, die nicht typisch sind für Lymphogranulom, die aber nirgends in einem epithelialen Verband stehen. Es handelt sich wohl um tumorförmige umgeänderte Retikulumzellen, wie sie für das Hodgkinsarkom typisch sind. – Das Zwerchfell ist von den gleichen Massen durchwachsen und teilweise zerstört. Auch hier wiederum herrscht Eosinophilie vor. Es finden sich auch Retikulumzellen. – Die Lunge zeigt eine sehr starke Durchwachsung mit diesen Massen. Man kann hier Tumor ablehnen. Es findet sich hier ein Gewebe mit Fibrosierungen. Dann kommen ungleichmäßige Zellelemente vor, wiederum Riesenzellen, die vorwiegend dem Sternberg'schen Typus entsprechen. Daneben kann man eosinophile Leukozyten erkennen und Rundzellen. Eine weitere Stelle zeigt mehr pneumonische Infiltrate mit Fibrinausschwitzungen und Anfüllung der Alveolen. Es kommen auch hier Desquamationen der Alveolarepithelien vor. Eine weitere Stelle zeigt Narbenherde, Bronchiektasen, schleimige Bronchitis. An einer weiteren Stelle zeigt die Lunge schwere pneumonische Infiltrate.

Abschließende pathologisch-anatomische Diagnose

Lymphogranulomatose vom Typus des Hodgkinsarkoms. Status nach Entfernung eines supraklavikulären Lymphknotens wegen Lymphogranulomatose (nach Angabe vor 17 Jahren, vergl. EN 4526/48). Status nach später vorgenommener Exzision aus dem Stamm- und Unterlappenbronchus rechts wegen stark zellig infiltriertem Granulationsgewebe und atypischen Zellverbänden (nach Angabe vor 1½ Jahren, vergl. EN 18027/63 und 18409/63). Schwere nekrotisierende tumorartige Granulomatose im unteren Teil des rechten Hauptbronchus sowie Bronchus erster Ordnung mit schweren Ulcerationen der Bronchialwand und Knorpelsequestrierung. Große geschwulstartige Granulomatose der rechten Zwerchfellkuppe. Übergreifen der Granulomatose auf den Herzbeutel.

Inveterierte Pneumonie in Ober- und Mittellappen. Größere pneumonische Infiltrate im rechten Unterlappen. Vereinzelte Granulomherde der linken

Lunge und der Pleura. Rechtsseitiger Hydrothorax von 1300 ccm. Oedem des Kehlkopfeinganges. Randemphysem der Lungen. Verschwielung der Tonsillen. Hydroperikard von 300 ccm. Dilatation des rechten Herzens. Offenes Foramen ovale. Große Infarktnarbe im unteren Pol der linken Niere. Chronische Stauung der Leber. Lockerung des Milzparenchyms. Infarktnarben der Milz. Adenomknoten der Prostata. Weitgehende Entfettung der Nebennierenrinde. Leichtere atrophische Gastritis. Submuköses Lipom des Ileum. Verkalkung von mesostenialen Lymphknoten. Obliteration des Prozessus vermiformis. Kotdivertikel des Kolon sigmoides. Leichtere ödematöse Quellung des Gehirns. Osteosklerose des Schädeldaches. Abmagerung.

Epikrise: Die Befunde sind ungewöhnlich und die Beurteilung ist nicht einfach. Makroskopisch hat ein Bild vorgelegen, das auf den ersten Anblick hin als maligner Tumor aufgefaßt wurde. Histologisch handelt es sich jedoch um eine Granulomatose mit teilweiser starker Verwilderung, die am ehesten dem Typus des Hodgkinsarkom entspricht. Die tumorförmige Reaktion ist auf das früher nachgewiesene Lymphogranulom zurückzuführen, welches vor 17 Jahren erstmals festgestellt wurde. Bemerkenswert ist dabei die auffallend starke Entdifferenzierung, die zur plötzlichen Ausbreitung des Granuloms Anlaß gab.

Auffallend ist zunächst die lange Verlaufsduer einer Hodgkin-schen Erkrankung von mehr als 17 Jahren. Diese gehört immer noch zu den Ausnahmen, wenn *Gilbert und Rutishauser* auch Fälle mit Überlebensdauer nach der histologischen Diagnose bis zu 30 und sogar 49 Jahren beschreiben. Nach *Ewing* ist das Überleben unbehandelter Hodgkinpatienten durchschnittlich etwa 18 Monate. Nach *Craft* erreichen ohne Behandlung nur 6 % solcher Kranker die 5-Jahresgrenze, niemand die 10-Jahresgrenze. Seit der Röntgenbehandlung ist die durchschnittliche Überlebenszeit auf ca. 5 Jahre angestiegen. Die überaus lange Verlaufsduer bei relativer Beschwerdefreiheit bei dem Mann der eigenen Beobachtung ist wohl weitgehend der intensiven Strahlentherapie zuzuschreiben. Das gleiche wurde auch in den beiden oben erwähnten Fällen von *Gilbert und Rutishauser* angenommen.

Von großer Bedeutung ist die terminale Verwilderung und Entdifferenzierung des Lymphogranuloms zu einem sarkomartigen Bild, d. h. zu einem sogenannten Hodgkinsarkom.

Es werden verschiedene Formen eines Hodgkin unterschieden. Teilweise wird eine besonders gutartige Form, ein sogenanntes Paragranulom vom eigentlichen Lymphogranulom abgegrenzt. Allerdings scheint der Begriff des Paragranuloms nicht allge-

mein anerkannt. *Jackson und Parker* unterscheiden histologisch und bis zu einem gewissen Grade auch prognostisch drei Formen von Hodgkin'scher Erkrankung:

1. Das Paragranulom mit relativ guter Prognose.
2. Das eigentliche klassische Lymphogranulom mit zweifelhaftem Verlauf.
3. Das Hodgkinsarkom mit raschem und malignem Verlauf, Auftreten in höherem Lebensalter und geringer Strahlenempfindlichkeit.

Paragranulom und klassisches Lymphogranulom sollen in ein Hodgkinsarkom übergehen können und zu einer raschen Verschlechterung führen. In der eigenen Beobachtung scheint das zuzutreffen. Das zudem gleichzeitige Nebeneinanderbestehen eines typischen Lymphogranuloms und eines Hodgkinsarkoms ist auch von *Anderson, Büchner, Florey, Lennert und Rotter und Büngeler* beschrieben worden. Der 56 Jahre alte Mann hat nach dem histologisch festgestellten Übergang in ein Hodgkinsarkom noch weitere eineinhalb Jahre gelebt. Das scheint ungewöhnlich. *Lennert* gibt in solchen Fällen an, daß der Tod innerhalb von einem Jahr auftrete. Ein Verlauf von 2—7 Jahren soll dann vorkommen, wenn das Hodgkinsarkom aus einem Paragranulom hervorgehe. *Jackson und Parker* geben ausnahmsweise eine maximale Überlebensdauer von drei Jahren an.

Die Ursache für den Übergang eines Paragranuloms oder klassischen Lymphogranuloms in ein Hodgkinsarkom ist noch weitgehend unbekannt. Schon 1904 erörterten *Yamasaki und Chiari* die Möglichkeit des Übergangs des Hodgkin zu Sarkom. *Fischer, Fresen, Janssen und Wüst und Lennert* deuten an Hand von Beispielen und auf Grund der Zunahme des Hodgkinsarkoms in den letzten Jahren den Übergang in das Hodgkinsarkom als Folge von Therapieeinflüssen. Es sei möglich, daß durch die Stahletherapie oder eher noch durch die zytostatische Behandlung eine solche Umwandlung auftrete. Besonders für das gutartige Paragranulom wirft *Lennert* die Frage auf, ob es verantwortlich sei, Zytostatika anzuwenden, da die Möglichkeit bestehe, den Patienten an einem Hodgkinsarkom zu verlieren. In unserem Fall hat ein typisches

Lymphogranulom vorgelegen. Die zytostatische Therapie hat ein halbes Jahr nach dem histologisch festgestellten Hodgkinsarkom eingesetzt und die Strahlentherapie wurde weitergeführt. Ein Zusammenhang der zytostatischen Behandlung mit der Entwicklung des Hodgkinsarkoms liegt somit nicht vor.

Das *Verhalten* und die *Ausbreitung* der Hodgkin'schen Erkrankung im intrathorakalen Bereich läßt nach *Perrier* keine Zusammenhänge erkennen zwischen dem Befall der Knoten und der Lungeninfiltration. *Versé* beschreibt, daß auch umfangreiche Granulome nicht über die Lungengrenzen hinausgehen, auch wenn sie auf dem Blut- oder Lymphweg in die Lungen gelangt sind. Andererseits könnten kleine Granulome sich örtlich sehr aggressiv verhalten und alle Organschränken durchbrechen. Die Infiltration der großen Bronchien beim Hodgkin ist im Gegensatz zum Befall der Bronchiolen nur selten, wie *Rottino und Hoffmann* angeben.

Makroskopisch können die kleinkalibrigen Bronchien ohne Knorpel völlig im Tumor untergehen. Die Segmentbronchien werden vom Lymphogranulomgewebe umfaßt, was im Schnitt ein Bild mit weißlichen Knoten zeigt, die ganz oder teilweise die Lichtung verlegen. Die Knorpel bleiben intakt oder werden deformiert, gelegentlich sogar fragmentiert. Die Gefäße sind meistens nicht mehr oder nur noch als kleine gelbliche Plaques erkennbar.

In den großen Bronchien und der Trachea befällt das Lymphogranulom die Wand nur teilweise. *Delarue, Verley* u. a. erwähnen die auffällige Vorliebe für den Befall der Bronchien der rechten Seite. Es trifft das auch in der eigenen Beobachtung zu. Die Bronchien können rein peribronchial ergriffen sein als Fortsetzung eines größeren mediastinohilären Lymphknotens, so daß Hauptbronchus und große Gefäße beeinträchtigt werden. So können Bronchusstenosen auftreten, begünstigt durch eine vorbestehende Chondromalazie. Breitet sich jedoch das lymphogranulomatöse Gewebe auch endobronchial aus, so kann es einerseits breitbasige, gut begrenzte Erhebungen zeigen, sogenannte «lésions en pastilles», wie das *Verley* angibt. Die Schleimhaut kann dabei lange intakt bleiben. Andererseits kann sich ein gestielter intrabronchialer Tumor bilden. Entsprechend ist auch das bronchoskopische Bild. Die einfachen weißlichen und harten Verdickungen

liegen unter einer intakten Mukosa. Der Tumor kann dabei rötlich erscheinen und von Gefäßknospen durchsetzt sein. Gelegentlich blutet er auch. Selten oder erst spät kann er nach *Roujeau* ulzerieren. In der Umgebung finden sich ausgedehnte Veränderungen der Bronchialwandung. Die Submukosa ist verdickt. Die Bronchialöffnung kann oval werden und die Ringstruktur verlieren. Es weist dies auf eine Mitleidenschaft der Knorpel hin. Auch bei rein peribronchialen Befall sollen bronchoskopisch Veränderungen in oben erwähnter Art vorkommen. *Ben Romande und Roujeau* weisen in zwei Fällen auf die ödematöse und glatte Verdickung der Mukosa hin, auf den Verlust der Ringstruktur und die Abflachung der Luftwege sowie auf ihre Unbeweglichkeit bei der Atmung. *Verley* gibt an, daß selbst bei Fehlen von klinischen Zeichen einer Bronchusstenose die Bronchoskopie deutliche Wandveränderungen zeigen könne. Im Terminalzustand kann die Bronchialveränderung diffus und ausgedehnt sein. Eine starke Sekretion aus der entzündeten Schleimhaut ist festzustellen. Zudem finden sich etwa Ulzerationen oder gar, wie *Hammond* berichtet, Perforation der Wandung.

Mikroskopisch haben *Armengaud, Favre und Foulon* zu zeigen versucht, daß der peribronchiale Befall zuerst eintrete und die Granulationen in den Lymphgefäßen der äußersten Bronchialschicht beginnen sollen. Der Bronchus werde umfaßt, worauf sich das kranke Gewebe entlang dem Bronchialbaum weiter ausbreite. In den Segmentbronchien und ihren Verzweigungen kann das Lymphogranulom die ganze Bronchialwand infiltrieren. Es befällt die Außenschicht, dringt zwischen den Knorpel bis in die Submukosa vor. Nur Epithel und Knorpel bleiben lange noch erhalten. Oft bleibt nur noch ein Knorpelrest übrig. Der Knorpel soll auch früh nekrotisieren können. Die Chondrozyten verschwinden und die Grundsubstanz nimmt andere färberische Eigenschaften an. Oft soll, wie obige Autoren angeben, der Knorpel verknöchern und dann gern direkt vom Lymphogranulom befallen und fragmentiert werden. Während die venösen Gefäße frühzeitig zugrunde gehen sollen, hätten die arteriellen einen längeren Bestand. Das Ganze bezeichnet *Favre* als «*panbronchite granulomateuse*». Sie setzt sich bis in die intralobulären Bronchien fort und geht dann unmerklich in das eigentliche Lungen-

parenchym über. Bei starkem Befall verschwindet auch das Epithel, worauf das Granulom frei in die Bronchiallichtung hineinwuchern könne. Es würde dabei von einem fibroleukozytären Zapfen überdeckt.

Die peribronchialen Veränderungen der großen Luftwege zeigen bei Lymphogranulom floride und sklerotische Granulomzonen, wie das auch beim Befall von Lymphknoten und anderen Geweben zu sehen ist. Eine floride Zone wird im peribronchialen Bereich meist durch eine sklerotische von der übrigen Bronchialwand getrennt. Das sklerotische Gewebe schiebt sich zwischen den Knorpeln in die Submukosa hinein, ohne jedoch spezifische Veränderungen im Innern des Bronchus hervorzurufen. Die weiteren Wandveränderungen sind dann gleich jedem andern entzündlichen Prozeß des Bronchialstiels: Der Knorpel zeigt eine starke perichondrale Fibrose mit Oedem der Grundsubstanz, mukoider Degeneration und Pyknose der Chondrozyten. Seltener ist der Knorpel entzündlich verändert. Die Muskelschichten sind meist rückgebildet. Das perichondrale elastische Gewebe ist in seinen mittleren Schichten und Verbindungsschichten deutlich geschwunden. Gut erhalten bleiben nur die innern Längsbündel. Die Submukosa ist geschwollen und ödematös. Die Drüsen können durch die periphere Sklerose beeinträchtigt sein. Gelegentlich sind sie sogar hyperplastisch. Das Epithel ist oft intakt, manchmal hyperplastisch und liegt auf einer dicken, glasigkollagenen Schicht.

Im Endobronchium ist das eigentliche lymphogranulomatöse Gewebe meist von einer stark geschwollenen Submukosa umgeben. Man findet Lymphozyten, neutrophile Granulozyten, sehr zahlreiche Plasmazellen, segmentierte Eosinophile und gelegentlich sogar einkernige Zellen mit unregelmäßigen Kernen. Auf einem Längsschnitt durch den Bronchus lassen sich alle Zwischenstufen zwischen dem eigentlichen Lymphogranulomgewebe und einer perigranulomatösen Schwellung feststellen. Auch dabei bleibt das Schleimhautepithel erstaunlich gut erhalten. Es zeigt sich, wie die submuköse Ausbreitung weniger mittels Durchbruch durch die Tunica fibrocartilaginea entsteht, als vielmehr durch ein kontinuierliches Wachstum in den Blutgefäßen. *Verley und Soulas* weisen vor allem auf diese Möglichkeit hin. *Soulas* glaubt,

daß die endobronchialen Wucherungen deshalb weitgehend abgetragen werden können, ohne daß dabei eigentliche Schäden oder Perforation der Bronchialwandung aufzutreten brauchen. An Hand von Operationspräparaten soll man zeigen können, daß die perigranulomatöse Schwellung viel diffuser und signifikanter in Erscheinung trete als bei autoptischem Material. Sie scheine der eigentlichen Organveränderung vorauszugehen und zeige so nach Verley vielleicht die erste «exsudative Phase». Vielleicht könnte man daraus ableiten, wieso bei Gewebsbiopsie öfters in zeitlichen Abständen mehrere Biopsien kontrolliert werden müssen, bis eine eindeutige Diagnose eines Lymphogranuloms gestellt werden könne. Es weisen Bariéty und Soulas darauf hin, und auch in der eigenen Beobachtung traf das zu.

Die oben erwähnten Verhältnisse in den Bronchien machen die Verwechslung mit einem *echten Tumor* nicht nur bronchoskopisch und makroskopisch, sondern auch histologisch verständlich. Sowohl Sarkom- wie Karzinomformen, primärer oder sekundärer Natur, können so nachgeahmt werden. Nach Ziegler entstehen unter Umständen Bilder, welche eine Lymphangiosis carcinomatosa vortäuschen können. Nach Versé kann es sogar bei reinem Lungen- oder Pleurabefall blastomatöse Bilder geben. Verwechslungen sind auch möglich beim Vorliegen echter Tumoren. So berichtet Atkins von drei Fällen, die histologisch als Lymphogranulom aufgefaßt wurden, bei der Autopsie sich jedoch als Bronchialkarzinom erwiesen. Die besondere Vorliebe, in den Lymphgefäßen der Bronchialwandung weiterzuwuchern, erinnert nach Versé stark an das Verhalten des kleinzelligen Bronchialkarzinoms. Im Gegensatz zu Paragranulom und typischem Lymphogranulom ist es besonders die sarkomatöse Form des Hodgkin, welche nach Lennert in den Lymphgefäßen und -sinus weiterwuchert. Das trifft in der eigenen Beobachtung zu. Für Büchner entspricht der häufige Endzustand, das Hodgkinsarkom, in allen Kriterien einem ubiquitär metastasierenden bösartigen Tumor. Rotter und Büngeler gehen noch weiter mit der Aussage, daß bei sarkomatöser Entartung eines Lymphogranuloms die Zellen gelegentlich auch das Aussehen von Krebszellen annehmen können. In unserer Untersuchung trifft das wenigstens für die Anfangsstadien zu. Die Lokalisation des Hodgkinsarkoms in der Bronchial-

schleimhaut führte somit unschwer zur Verwechslung mit einem Bronchialkarzinom. *Fischer* berichtet von einem ähnlichen Fall mit Lungen- und Bronchialbefall, bei dem sich in der Milz metastatische Wucherungen zeigten, welche dem Bild eines großzelligen, soliden, andeutungsweise sogar papillären Tumors ohne feinere Differenzierung ähnlich waren. Gelegentlich seien die Zellen jedoch lose nebeneinander bei starker Färbbarkeit. Auch hätten sich Herde mit chromatinreicheren und oft recht polymorphkernigen Zellen gefunden, welche von Riesenzellen vom Typus Sternberg'scher Zellen durchmischt worden seien. Die Zellen könnten auch polymorph sein wie bei polymorphkernigen, riesenzellhaltigen Sarkomen. Der Autor glaubt, daß diese anscheinend epithelialen Zellen doch von Elementen des Retikuloendothels abstammen sollen und einen sarkomatösen Charakter hätten.

ZUSAMMENFASSUNG

Bei einem 58jährigen Mann konnte eine Lymphogranulomatose während 17 Jahren klinisch verfolgt werden. Es war möglich, im Verlauf des Leidens mehrfach histologische Kontrollen vorzunehmen. Bei den verschiedenen histologischen Untersuchungen ließ sich feststellen, daß das Bild des Hodgkin sich ungefähr 1½ Jahre vor dem Ableben plötzlich umgeändert hatte, indem eine wesentliche Verwilderung auftrat. Es konnte daraus ein Hodgkinsarkom diagnostiziert werden. Die Ausbreitung des Lymphogranuloms ist vorwiegend endobronchial erfolgt. Es scheint sich bei dieser Ausbreitungsart um eine besondere Entwicklungsform des Morbus Hodgkin zu handeln.

LITERATURVERZEICHNIS

- Anderson, W. A. D.*: Pathology. 5. ed. (St. Louis 1961).
- Armengaud, E.*: Etude anatomopathologique des formes pleuro-pulmonaires de la granulomatose maligne. Thèse méd. (Lyon 1932).
- Atkins, J. P., Sullivan, R. D., Jones, R.*: Endobronchial lymphoma and its simulations by bronchogenic carcinoma. Ann. Oto. St. Louis 60: 849–862 (1951).
- Bariéty, M. et al.*: Maladie de Hodgkin à évolution endobronchique avec hémoptisie. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 64: 559–560 (1948).
- Büchner, F.*: Spezielle Pathologie. 4. Aufl. (München-Berlin 1965).
- Chiari, H.*: Disk. Bem. zu Benda. Verhandlungen deutsche Ges. Path. 7: 132 (1904).
- Craft, C. B.*: Results with roentgen ray therapy in Hodgkin's disease. Staff. Bull. Hosp. Univ. Minnesota (USA) 11:391 (1940). cit. n. Dansky u. Martz.
- Danzskay, I. und Martz, G.*: Die Lymphogranulomatose [M. Hodgkin]. In: «Natulan», Roche (Basel 1965).
- Delarue, J., Verley, J. M. et al.*: Les localisation respiratoires intrathoraciques de la maladie de Hodgkin. Ann. Anat. Path. N. S. 5:5–31 (1960).
- Ewing, J.*: Neoplastic diseases: A treatise on tumors. 4. Aufl. (Sanders, Philadelphia 1940); cit. n. Danszkay u. Martz.
- Favre, M.*: cit. n. Verley.
- Fischer, W.*: Kombination von Lymphogranulomatose, Tuberkulose und malignem Tumor in Lunge und Lymphknoten. Zentrbl. f. allgem. Path. 86:257–266 (1950).
- Florey, H.*: General Pathology. 3. ed. (London 1962).
- Foulon, P.*: cit. n. Verley.
- Fresen, O.*: Zur pathologischen Anatomie und Nosologie der Lymphogranulomatose. Erg. inn. Med. N. F. 9:38–86 (1958); cit. n. Ber. üb. allgem. u. spez. Path. 41:56 (1959).
- Fresen, O.*: Pathologie der Lymphogranulomatose. Folia haemat. (Frankf. a. M.) N. F. 8:190–203 (1963); cit. n. Ber. üb. allgem. u. spez. Path. 60:31 (1964).

- Galian, Ph. et Roujeau, J.*: Maladie de Hodgkin à localisation pulmonaire exclusive. *Arch. anat. path.* 7:373-376 (1959).
- Gilbert, R. J. et Rutishauser, E.*: Lymphogranulomes (Hodgkin): Deux cas de survies de trente ans après roentgenthérapie. Existe-t-il des formes abortives ou des états latents de la maladie? *Oncologia Basel* 9:57-70 (1956).
- Hammond, A. E.*: Perforation of the trachea by a mediastinal tumor (Hodgkin's disease). *Ann. Otol. St. Louis* 50:929-935 (1941).
- Jackson, H. Jr., Parker, F. Jr.*: Hodgkin's disease. *New Engl. J. Med.* 230:1-8 (1944); 231: 35-44 u. 639 (1944); 232: 547-559 (1945). cit. n. Lennert.
- Jansen, W., und Wüst, G.*: Zur Frage Hodgkin-Sarkom oder Retothelsarkom. *Virchows Arch.* 329:453-465 (1956).
- Lennert, K.*: Pathologie der Halslymphknoten. (Berlin-Göttingen-Heidelberg 1964).
- Lennert, K. und Hippchen, A. M.*: Zur Prognose der Lymphogranulomatose. *Frankf. Ztschr. f. Path.* 65:378-389 (1954).
- Perrier, H.*: Les manifestations pleuro-pulmonaires de la lymphogranulomatose maligne. *Schweiz. med. Wschr.* 75:1082-1088 (1945).
- Romande Ben, C.*: Les sténoses bronchiques de la lymphogranulomatose du médiastin. Leur valeur diagnostique. Thèse méd. (Paris 1935); cit. n. Verley.
- Rotter, W. und Büngeler, W.*: Blut- und blutbildende Organe. In: *Lehrb. der spez. path. Anatomie v. Kaufmann-Staemmler*, 1. Bd. 1. Hlft. (Berlin 1955).
- Rottino, A. and Hoffmann, G.*: The pathology of the lung in Hodgkin's disease. *Amer. J. Surg.* 89:550-555 (1955); cit. n. *Ber. üb. allgem. u. spez. Path.* 28:142 (1955).
- Roujeau, J.*: Les localisations bronchopulmonaires de la maladie de Hodgkin. *J. franç. méd. chir. thorac.* 8:64-92 (1954).
- Soulas, A.*: Forme endobronchique de la maladie de Hodgkin. *La presse méd.* 53:42-43 (1943).
- Verley, J. M.*: Les localisations respiratoires intrathoraciques de la maladie de Hodgkin. Thèse méd. (Paris 1958).
- Versé, M.*: Die Lymphogranulomatose der Lunge und des Brustfells. In: *Hdb. d. spez. path. Anatomie und Histologie*. Herausgeg. von Henke-Lubarsch, Bd. III, 3. T.: 280-343 (Berlin 1931).
- Yamasaki, M.*: *Z. Heilk.* 25:1, 269 (1904); cit. n. Janssen u. Wüst.
- Ziegler, K.*: cit. n. Versé.

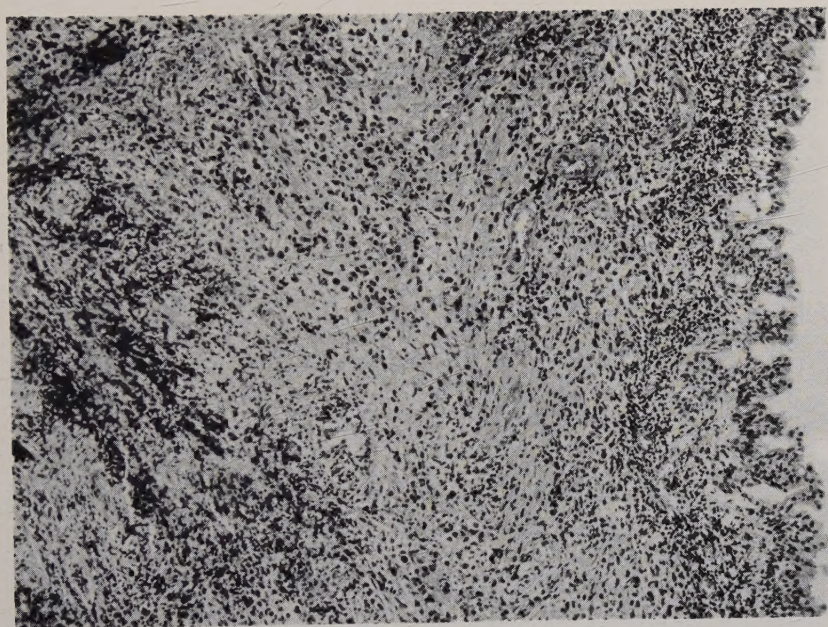


Abb. 1

Lymphogranulomatose des Bronchus. Starke zellige Infiltration und Entwicklung retikulärer Elemente in der Bronchialwand ohne eigentliche Granulombildung.

SN 900/65

Vergr. 1:100

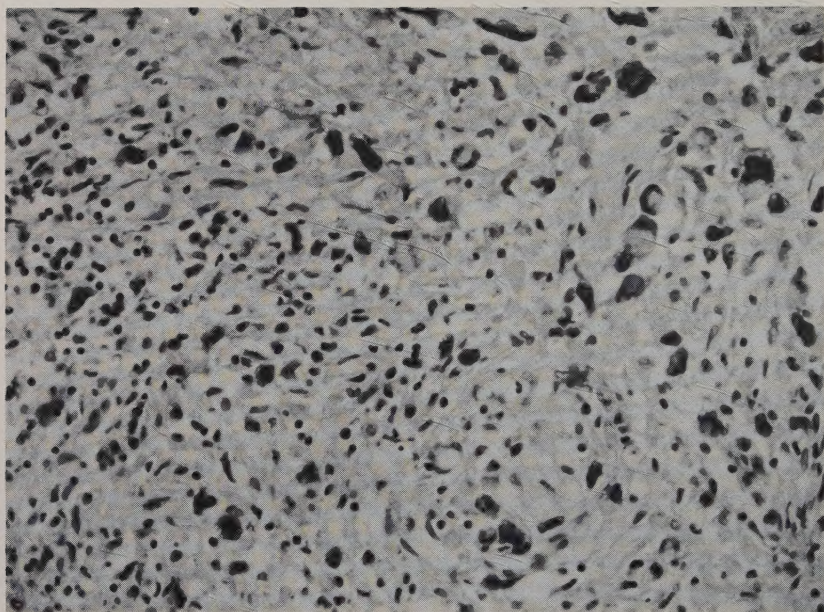


Abb. 2

Lymphogranulom des Bronchus. Starke Zellverwilderung im Granulom mit Entwicklung des tumorförmigen Hodgkin-Sarkom.

SN 900/65

Vergr. 1:250

